

На правах рукописи

Нгуен Зао Хоанг

**ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА КАК
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ПАЦИЕНТОВ С
ОПУХОЛЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей и клинической стоматологии института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Аванесов Анатолий Михайлович

Официальные оппоненты:

Македонова Юлия Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии института НМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гринин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор ФГБНУ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, и кафедры челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского).

Защита состоится «15» сентября 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.007 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.007,
кандидат медицинских наук

Душина Галина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

За последние 20 лет отмечается рост заболеваемости ЗНО, что может объясняться неблагоприятной экологической ситуацией, воздействием ионизирующего излучения, промышленной интоксикацией, высоким содержанием химических канцерогенов в воздухе, пищевых продуктах, а также общим «старением» населения [А.Д. Каприна, 2019]. Прирост общей онкологической заболеваемости в мире за период с 1998 по 2018 гг составил более 30 % [Dhanuthai K, 2018].

В Российской Федерации в 2019 г. впервые было выявлено 640391 случаев ЗНО (в том числе 291497 и 348894 у пациентов мужского и женского пола соответственно) [А.Д. Каприна, 2020]. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. Приблизительный показатель заболеваемости ЗНО на 100 000 населения России составил 436,1 (для расчета всех показателей использовались данные Росстата о среднегодовой численности населения административных территорий России за 2018 г.), что на 2,5% выше уровня 2018 г. и на 26,8% выше уровня 2009 г. [А.Д. Каприна, 2019].

Появление новых подходов и методов лечения применение конформной лучевой терапии (ЛТ) для лечения пациентов с ЗНО орофарингеальной области привели к снижению частоты рецидивов и увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов [Алымов С. Б., 2020]. При этом, следует отметить, что слизистая оболочка рта (СОР) чрезвычайно чувствительна к токсическому действию противоопухолевого лечения, что приводит к высокому риску возникновения осложнений.

Радиационно-индуцированный оральный мукозит (ОМ) или лучевой мукозит (эпителиит) является одной из основных токсических реакций ионизирующего излучения и повреждений нормальной ткани в результате ЛТ [Muanza T.M., 2005; Sonis ST., 2017].

ОМ встречается у 80% пациентов с опухолями в орофарингеальной области, получающих ЛТ. Лучевые мукозиты 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 56% пациентов этой группы [Болотина Л.В. 2017].

ОМ может послужить началом развития тяжелых энтеропатий и приводить к смерти онкологических пациентов [Алымов Ю. В, 2020; Гвоздикова Е. Н, 2017; Мудунов, А.М, 2019]. Кроме этого, клинические последствия радиационно-индуцированного ОМ приводят к более длительным срокам госпитализации с парентеральным питанием, внутривенной анальгезией и антибиотикотерапией. [Maslennikova A. V, 2019]

Для развития радиационно-индуцированного ОМ определены различные факторы риска, как онкологические, так и стоматологические. Среди них: вид противоопухолевого лечения, в частности, отсутствие или наличие индукционной ХТ, нутритивный статус, уровень индивидуальной гигиены рта, низкий уровень стоматологической санации, недостаток стоматологического сопровождения ОМ на этапах противоопухолевого лечения [Задеренко И.А. 2018; Muanza TM, 2015].

Профилактике и лечению орального мукозита посвящено ряд исследований [Аванесов А.М. 2018; Алымов Ю.В, 2020; Liao ST 2016]. Но описанные в литературе методы зачастую являются спорными и противоречащими друг другу [Rosenthal DI, 2007; Wasserman TH, 2005]. Кроме того, профилактика и лечение ОМ, в основном, строится на симптоматической терапии, патогенез данного осложнения рассматривается очень редко. В связи с чем, проведение исследований по поиску этиопатогенетических механизмов развития ОМ, с последующей разработкой на этой основе клинических подходов к его лечению, является актуальной исследовательской задачей.

Определение показателей гемомикроциркуляции СОР может послужить одним из методов, позволяющих прогнозировать и определять характер течения ОМ, в последующем данный метод может послужить основой для разработки новых подходов к лечению ОМ.

Все вышеперечисленное послужило основой для настоящего исследования, посвященного оценке параметров гемомикроциркуляции СОР как фактора прогноза развития и клинического течения ОМ у пациентов с ЗНО орофарингеальной области.

Цель исследования – Определить показатели прогноза развития и клинического течения орального мукозита у пациентов с злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию, на основе данных гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска развития орального мукозита у онкологических пациентов на фоне лучевой терапии.
2. Оценить влияние лучевой терапии на состояние гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта у пациентов с злокачественными новообразованиями орофарингеальной области.
3. Оценить корреляцию значений гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта с интенсивностью клинических проявлений орального мукозита.
4. Разработать программу профилактики и лечения орального мукозита у пациентов с

злокачественными новообразованиями орофарингеальной области с учетом факторов риска его развития.

Научная новизна

1. На интенсивность клинических проявлений орального мукозита у пациентов с опухолями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию, влияют следующие факторы: уровень гигиены полости рта, состояние тканей пародонта, наличие металлических конструкций, возраст пациентов, гемомикроциркуляция слизистой оболочки рта.

2. Выявлено, что у пациентов 60-74 лет оральный мукозит протекает тяжелее и значительно снижает качество жизни по сравнению с пациентами других возрастных групп, особенно по достижению суммарной дозы в 42 Гр.

3. Определена корреляция между показателями гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и степенью тяжести орального мукозита. Между показателями гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и степенью тяжести оральных мукозитов существует отрицательная корреляционная связь ($0,99 < r < -0,04$).

Теоретическая и практическая значимость научной работы

1. Выявлены факторы риска (уровень гигиены полости рта, состояние тканей пародонта, возраст пациента, показатель гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, наличие металлических конструкций) и их влияние на возникновение и течение орального мукозита у пациентов с опухолями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию.

2. Разработана программа профилактики и снижения интенсивности орального мукозита, содержащая рекомендации с учетом возраста, стоматологического статуса и показателей гемомикроциркуляции пациентов.

3. Определены наиболее целесообразные точки замера параметров гемомикроциркуляции при использовании этого показателя для прогнозирования развития и клинического течения орального мукозита, а именно слизистая оболочка щек, боковые поверхности языка, красная кайма губ.

Методология и методы диссертационного исследования. В диссертационной работе применили комплекс методов научного познания в качестве методологической основы. Научная работа была выполнена по классическому типу построения научных исследований, основанных на принципах научной доказательной медицины. Данная диссертационная работа представляет собой Гемомикроциркуляция слизистой оболочки рта как показатель прогноза развития и клинического течения орального мукозита у пациентов с опухолями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию. В работе использованы клинические, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Между показателями гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и интенсивностью клинических проявлений орального мукозита существует обратная корреляционная связь, чем ниже показатели гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, тем выше интенсивность клинических проявлений орального мукозита.

2. Стратегия и тактика лечения орального мукозита зависит от уровня гигиены полости рта, состояния тканей пародонта, возраста пациента, гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, наличия металлических конструкций.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности результатов проведенных научных исследований в данной работе определена достаточным объемом клинического материала и его качественным отбором, использованием современных методов исследований, подтверждением результатов исследований современными методами статистической обработки данных.

Апробация результатов диссертационной работы. Основные итоги диссертационной работы были представлены на научных конференциях: научно-практическая конференция РУДН «Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции - Science4health 2018» (Москва, 2018); научно-практическая конференция РУДН «Актуальные вопросы стоматологии» (Москва-2019); «Материалы XIX международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и IV Форума молодежных научных обществ УО» (г. Витебск – Беларусь 2020); научно-практическая конференция РУДН «Междисциплинарная подготовка врача: Проблемы. Пути решения» (Москва 2021).

Личный вклад автора в проведенное научное исследование. Личный вклад автора в исследовании заключается в: проведение стоматологического осмотра пациентов, стоматологическое просвещение пациентов, проведение стоматологических манипуляций, выполнение исследований по определению гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, подготовка публикаций и докладов по теме диссертационной

работы, проведение статической обработки данных и интерпретация полученных результатов.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику. Предложенная программа профилактики и лечения орального мукозита у пациентов с злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, учитывающая показатели гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, возраст пациентов и стоматологических факторов риска применяется при стоматологическом сопровождении пациентов, находящихся на лечении в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (ФГБУ РНЦРР).

Публикации по результатам диссертационной работы. По результатам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в изданиях рекомендованных ВАК РФ, и 3 в журналах, индексируемых в WOS и SCOPUS, 4 в журналах РИНЦ.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 115 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключение, выводов, практических рекомендаций, список сокращений, список литературы и приложения. Список литературы содержит ссылки на 152 источника отечественной и 121 источник зарубежной литературы. Работы иллюстрирована 31 таблицей, 13 рисунками, 7 диаграммами и 3 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы клинических исследований

Общая характеристика работы

В данное исследование были включены 119 пациентов, из них 108 пациентов, получавших ЛТ по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области, и 11 соматически и стоматологически здоровых пациентов. Все пациенты проходили лечение на базе Российского научного центра рентгенорадиологии (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) с 2017 года по 2019 год и были разделены на 3 группы.

I группа пациентов составлена для решения первой, второй и третьей задачи исследования, а именно выявления факторов, определяющих прогноз и течение ОМ. В I группу включены 48 пациентов с ЗНО, получающих ЛТ по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области, которые были разделены на 3 подгруппы согласно возрасту пациентов: Ia (18–44 гг.); Ib (45–59 гг.); Ic (60–74 гг.). Среди пациентов I группы, включенных в исследование, отмечено преобладание мужчин – 71%, доля женщин составила 29%. Наибольшую группу составили больные в возрасте Ib (от 45 до 59 гг.) – 58,33%. Средний возраст пациентов составил $53 \pm 3,8$ года. Распределение пациентов I группы по локализации ЗНО: наиболее частой локализацией опухолей была ротоглотка (45,8%). Прочие локализации опухолей распределились следующим образом: опухоли языка составили (13%), дна полости рта (8,3%), верхние челюсти (7%), поражения губы, щеки, и альвеолярного отростка нижней челюсти составили 18,9%. При распределении пациентов, в соответствии с международной классификацией стадийности развития онкологического процесса ЗНО TNM, было выявлено, что у 15 (31%) пациентов опухоль соответствовала стадии T4 и у 14 (29%) – стадии T3.

При поступлении пациента в отделение дистанционной ЛТ Российского научного центра рентгенорадиологии (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) в стоматологическом кабинете поликлинического отделения Российского научного центра рентгенорадиологии (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) проводилось клиническое обследование пациента с заполнением стоматологической карты (Приложение А, Схема А.1) с обязательным заполнением разделов, определяющих стоматологические факторы риска развития ОМ, показатели клинического течения ОМ, а также показатели качества жизни онкологических пациентов. Стоматологический статус пациента определялся при первичном осмотре, а также на этапах лучевого лечения при СОД в пределах 10–20 Гр, 22–40 Гр, больше 42 Гр и после лечения. Среди соматической патологии у пациентов I группы чаще встречались заболевания системы кровообращения, дыхательной системы, патология пищеварительной системы и сахарный диабет.

Дата первого обращения: "....."19.....года.

Ф.И.О

Пол: М Ж Возраст: 18-44 45-59 60-74 75 и более
Профессия

Наличие профессиональных вредностей: есть нет
Место проживания: Город Пригород Село

Стадия опухолевого заболевания:
Т 1 2 3 4 0 X N 0 1 2 3 X M 0 1

Локализация опухоли:
Сопутствующие заболевания:

Травмы ,операции ЧЛО:
Наследственность: были нет
Вредные привычки (курение): менее 1 пч. 1 пч. 2 и более (в день)
Употребление алкоголя: умеренное среднее высокое

Жалобы обследуемого: боль кровоточивость десен запах жжение
 нарушение функции ксеростомия зуд

Дозы на которой появился радиомукозит

Доза появления клинически значимого радиомукозита.....
Перерывы в лечении: были не были
Продолжительность перерыв: 1-3 4-7 до 2 нед. до 1 мес.

Лучевые реакции (радиомукозит) 1-й степени 2-й степени 3-4-й степени
Стоматологический статус:.....

Зубная формула

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Полость рта перед проведением лучевого лечения: санирована не санирована
Чистит зубы: после каждого приема пищи раз в день два раза
 не чистит ограничивается полосканием

Прикус:
КПУ GI..... РМА..... CPITN.....

Ксеростомия: 1-й степени 2-й степени 3-й степени
Состояние-СОПР:
.....

Наличие зубных протезов:
металлокерамика металлопластмасса цельнолитые м.п. паяные м.п.
Бюгельные частичные пластиночные полные съемные
Имплантаты
В процессе лечения протезами пользуется нет
Проведенное стоматологическое лечение:

Приложение А. Стоматологическая карта для онкологических пациентов, получающих лучевую терапию

II группа исследования составлена для решения четвертой задачи исследования, а именно разработки программы профилактики и лечения ОМ, основанной на определении факторов риска развития ОМ, и оценки ее эффективности, и включает 60 пациентов, получающих ЛТ по поводу ЗНО oroфарингеальной области, которые были разделены на 6 подгрупп в зависимости от факторов риска:

- 1) **IIa** (n = 10) – возраст: 18-44 г.; ПМ (среднее значение) = 43,7±5,8; стоматологические индексы: КПУ: 12,9±0,7; РМА: 23,1±0,8; Green V.: 0,6±0,5, металлические конструкции отсутствуют;
- 2) **IIб** (n = 10) – возраст: 18-44 г.; ПМ (среднее значение) = 40,65±5,6; стоматологические индексы: КПУ: 13,3±0,6 – РМА: 24±2,8 – Green V.: 0,9±0,1, имеются металлические конструкции;
- 3) **IIв** (n = 10) – возраст: 45-59 г.; ПМ (среднее значение) = 32,12±6,2; стоматологические индексы:

КПУ: $14,2 \pm 0,4$; РМА: $41,7 \pm 4,9$; Green V.: $1,2 \pm 0,3$ металлические конструкции отсутствуют;

4) **IIг** (n = 10) – возраст: 45–59 гг.; ПМ (среднее значение) = $29,44 \pm 7,1$ стоматологические индексы: КПУ: $16,3 \pm 0,3$; РМА: $45,26 \pm 2,1$; Green V.: $1,8 \pm 0,6$, имеются металлические конструкции;

5) **IIд** (n = 10) – возраст: 60–74 гг.; ПМ (среднее значение) = $25,23 \pm 4,2$; стоматологические индексы: КПУ: $17,4 \pm 0,5$; РМА: $49,7 \pm 3,5$; Green V.: $2,1 \pm 0,7$, металлические конструкции отсутствуют;

6) **IIе** (n = 10) – возраст: 60–74 гг.; ПМ (среднее значение) = $18,19 \pm 5,23$; стоматологические индексы: КПУ: $19,3 \pm 0,2$; РМА: $52,4 \pm 4,1$; Green V.: $2,5 \pm 0,6$, имеются металлические конструкции.

Среди пациентов, включенных в исследование, отмечено преобладание мужчин (66,67%), доля женщин составила (33,33%). Средний возраст пациентов составил $54,43 \pm 12,48$ года.

Среднее значение показателя ПМ у II группы составил $31,55 \pm 11,23$.

В II группе, наиболее частой локализацией опухолей была ротоглотка (26,67%). Прочие локализации опухолей распределились следующим образом: опухоли языка составили (13,33%), дна полости рта (11,67%), верхние челюсти (6,67%), поражения губы, щеки, и альвеолярного отростка нижней челюсти составили 41,66%. При распределении пациентов, в соответствии с международной классификацией стадийности развития онкологического процесса ЗНО TNM, было выявлено, что у 24 (40%) пациентов опухоль соответствовала стадии Т4 и у 12 (28,33%) – стадии Т3.

III группа включает 11 соматически и стоматологически здоровых пациентов. Средний возраст пациентов составил $52 \pm 5,3$ года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 36% и женщин 64%. В контрольную группу включены пациенты, которые проходили комплексное диспансерное стоматологическое обследование в соответствии с общепринятыми рекомендациями ВОЗ (от 1997 г.) с использованием основных и дополнительных методов исследований (внутриротационной стоматологической компьютерной радиовизиографии, ортопантомографии), кроме того, проводилась оценка показателей гемомикроциркуляции СОР. Изучение гемомикроциркуляции в III группе позволило выявить нормативные параметры гемомикроциркуляции СОР. Все исследования проводились в стоматологическом кабинете на базе РНЦРР. Данные заносились в адаптированные карты стоматологического обследования (форма 043/у). По результатам данного обследования в контрольную группу были отобраны соматически и стоматологически здоровые пациенты. Уровень индивидуальной гигиены у пациентов III (контрольной) группы соответствовал: 36% (4) – хороший уровень индивидуальной гигиены, 36% (4) – удовлетворительный уровень индивидуальной гигиены, и 28% (3) – неудовлетворительный уровень индивидуальной гигиены.

Характеристика методов лучевого лечения

ЛТ проводилась пациентам на линейных ускорителях моделей Clinac C2100D, Unique, TrueBeam, производства компании Varian, с энергией фотонов 6 МэВ, использовался стандартный режим фракционирования (РОД – 2 Гр, 5 фракций в неделю).

Дозиметрическое планирование проводилось на системе планирования Eclipse, производства компании Varian, с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрическому методу с учетом кривизны поверхности и неоднородности тканей. Конечным результатом планирования стало создание индивидуального плана лечения, с указанием параметров облучения (количества мониторинговых единиц, угла поворота гэнтри, линейные размеры лечебных полей, параметры раскрытия многолепесткового коллиматора и т. д.). При проведении дозиметрического планирования обязательным условием было покрытие лечебного объема не менее чем 95% изодозы. Облучение включало зону первичной опухоли, и регионарные лимфатические узлы, объем и дозы облучения выбирались лечащим врачом-радиотерапевтом. Первичная опухоль и вовлеченные лимфоузлы облучались до достижения СОД 66–70 Гр, лимфатические узлы высокого риска прогрессирования облучались до достижения СОД 54–60 Гр, профилактическое облучение других групп лимфоузлов низкого риска прогрессирования проводилось до достижения СОД 44–46 Гр. При проведении дозиметрического планирования также контролировалась доза, направленная на критические органы и ткани, использовались следующие обозначения (D max – максимальная доза, D mean – средняя доза, $D \times \text{cm}^3$ – доза в указанном объеме в кубических сантиметрах, $D \times \%$ доза в указанном объеме в процентах), были выбраны следующие параметры лучевой нагрузки:

- ствол мозга D max < 54 Гр;
- зрительные нервы D max < 54 Гр;
- зрительный перекрест D max < 54 Гр;
- спинной мозг D max < 45 Гр;
- плечевое сплетение D max < 65 Гр;
- слизистая ротовой полости D mean < 40 Гр;
- подчелюстная слюнная железа D mean < 39 Гр;
- околоушная слюнная железа D mean < 26 Гр для каждой железы,
- $D 20 \text{ cm}^3 < 20$ Гр для суммарного объема желез,

- D 50% <30 Гр для каждой железы; улитка (внутреннее ухо),
- D mean <45 Гр,
- глаза D mean <35 Гр,
- D max <50 Гр;
- хрусталики D max < 25 Гр для опухолей основания черепа;
- D max < 5 Гр для низко расположенных опухолей;
- гортань D mean < 45 Гр;
- нижняя челюсть D max < 70 Гр;
- пищевод D mean < 45 Гр.

Характеристика стоматологического сопровождения

Для профилактики и лечения ОМ мы разработали унифицированный план для каждого пациента, который включал стоматологические мероприятия на всех этапах ЛТ. Унифицированный план для профилактики и лечения ОМ у онкологических пациентов на фоне лучевого лечения основаны на опыте, который демонстрирует эффективность данной клинической практики при проведении радиотерапевтического и стоматологического лечения у онкологических пациентов. Кроме того, чрезвычайно важную роль играло проведение стоматологического просвещения для улучшения понимания пациентами механизма возникновения стоматологических осложнений во время или после проведения ЛТ. Все онкологические пациенты получали местное стоматологическое сопровождение.

Профилактические мероприятия (а) включали:

- 1) исключение алкоголя, курения, горячей, острой, твердой пищи во время проведения облучения;
- 2) чистка зубов 2 раза в день (утром и вечером). Рекомендуются применять щетки с мягкой щетиной, зубную пасту без раздражающих веществ, идеально – детскую. Запрещается применение зубной нити;
- 3) полоскание полости рта отварами шалфея, ромашки, препаратом пролонгированного действия Тонзилал 6–8 раз в сутки. Полоскание рта антисептическими растворами Хлоргексидин 0,05% или Мирамистин 0,01% после приема пищи. После полоскания рекомендовалось наносить на СОР касторовое масло для увлажнения, но следует помнить, что использование спиртосодержащих растворов для полоскания для профилактики и лечения ОМ противопоказано;
- 4) увлажнение губ вазелином, гигиенический губной помадой 3–4 раза в день;
- 5) минимизация или вообще отказ от применения частичных/полных съёмных зубных протезов, так как они могут вызвать чрезмерное раздражение слизистой оболочки и усилить болевой синдром.

Лечебные мероприятия (б) предусматривали:

- 1) ежедневные аппликации пластин ЦМ-1, пластин Фармадонт 1–2 (которые назначались в зависимости от выраженности клинических симптомов) 2–3 раза в день. (В случае наличия признаков ОМ (гиперемия, нарушение целостности СОР и др. аппликации выполняются на пораженные участки слизистой оболочки, в случае отсутствия клинических проявлений для профилактики аппликации выполняются на слизистую оболочку десны с вестибулярной стороны на верхней и нижней челюсти, а также на слизистую оболочку щек по средней линии с двух сторон);

- 2) контроль уровня индивидуальной гигиены у стоматолога на каждом этапе ЛТ: до облучения, 10–20 Гр, по достижении дозы 22–40 Гр, 42 Гр и более и после облучения.

Данные препараты пролонгированного действия Тонзилал, пластины ЦМ-1 и Фармадонт 1–2 производятся в России, по современным промышленным технологиям, при этом имеют доступную для большинства пациентов стоимость. Препараты гипоаллергенны и нетоксичны для организма больного, обладают местным противовоспалительным, сорбирующим, противомикробным действием. Пролонгированность данных препаратов обеспечивается их длительной фиксацией на поверхности СОР. Необходимо отметить, что в итоге суммарное воздействие на слизистую составляет 7–8 часов, что значительно выше по сравнению с использованием традиционных форм препаратов.

Возможность проведения тех или иных (а, б) мероприятий определялась порядком госпитализации пациентов и сроками проведения основного лечения.

Определение стоматологического статуса

Для определения стоматологического статуса при первичном осмотре у онкологических пациентов и у пациентов контрольной групп проводился стоматологический осмотр с регистрацией уровня индивидуальной гигиены рта, наличия кариозных и разрушенных зубов, наличие ортопедических конструкций, определения степени тяжести воспаления в тканях пародонта.

Для оценки уровня гигиены у пациентов I группы на фоне проведения ЛТ проводилась оценка гигиенического состояния полости рта с помощью индекса гигиены Green – Vermillion (ОHI-S) и индекса РМА на следующих этапах лечения: до проведения ЛТ, на этапах 10–20 Гр, 22–40 Гр, больше 42 Гр и после

лечения. Определение индексов проводилось по стандартным методикам. Всем пациентам были даны рекомендации по комплексу необходимых стоматологических мероприятий, включая коррекцию навыков индивидуальной гигиены рта. Однако учитывая, что обследование пациентов проводилось незадолго (1–2 дня) до начала лучевого лечения, применение инвазивных методов лечения и профилактики стоматологических заболеваний было ограничено из-за риска развития возможных осложнений.

Определение степени тяжести ОМ

У пациентов I группы степень тяжести ОМ определялась и регистрировалась еженедельно при СОД 0 Гр (до начала ЛТ), 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр, 50 Гр, 60 Гр более. Диагностику и выраженность ОМ у пациентов I группы оценивали по шкале Национального института онкологии США (National Cancer Institute, NCI) для изменений СОР.

Определение параметров гемомикроциркуляции проводилось в консультативно-поликлиническом отделении РНЦРР с помощью аппарата ЛАКК-М (2-е исполнение, РФ) в четырех произвольно выбранных точках СОР:

А – слизистая оболочка альвеолярной десны в области 11-го и 21-го зубов;

Б – слизистая оболочка нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки;

В – слизистая оболочка щеки в проекции зубов 16 и 17;

Г – слизистая оболочка дна полости рта в проекции участка прикрепления уздечки языка

Световод-анализатор ЛАКК-М (2-е исполнение) обеспечивает доставку зондирующего излучения от лазера в область исследований и транспортировку на фотоприемники отраженного от облученных тканей, содержащих кремний в межклеточном веществе» (Плахов А. И. и др., 2015).

При взаимодействии с тканью отраженный сигнал содержит компонент, возникающий при отражении лазерного луча от движущихся эритроцитов, пропорционально скорости их движения (эффект Доплера). Амплитуда сигналов в устройстве формируется при участии всех эритроцитов, расположенных в зондируемой области, движущихся с разными скоростями и с разным числовым распределением в артериолах, капиллярах, венах и артериовенулярных анастомозах. На выходе анализатора ЛАКК-М (2-е исполнение) формируется сигнал, показатель гемомикроциркуляции (ПМ):

$$ПМ = N_{эр} \times V_{ср}, \quad (1)$$

где $N_{эр}$ – количество эритроцитов в зондируемом объеме;

$V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов» (Плахов А. И. и др., 2015).

При помощи ЛДФ оценивали состояние гемомикроциркуляции по нескольким параметрам:

М – среднее значение показателя гемомикроциркуляции – средний поток крови в заданном интервале времени, в перфузионных единицах (перф. ед.), характеризующий гемомикроперфузию ткани;

σ – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока, отражающее, в том числе, эластичность стенки сосуда (перф. ед.);

K_v – коэффициент вариации – это соотношение σ к М – наиболее объективный параметр, позволяющий в целом оценить состояние гемомикроциркуляции (чем он выше, тем лучше микрогемодиаграмма).

Определение параметров гемомикроциркуляции проводилось у пациентов I группы до и после проведения ЛТ, а также на ее этапах при достижении СОД 10–20 Гр, 22–40 Гр, 42 Гр и более. Определение параметров гемомикроциркуляции проводилось у пациентов II группы до и после проведения ЛТ.

Для определения корреляции показателей гемомикроциркуляции с интенсивностью клинических проявлений ОМ, мы использовали параметр ПМ гемомикроциркуляции слизистой оболочки в четырех произвольно выбранных точках А, Б, В и Г, в сравнении со степенью тяжести ОМ по классификации NCI с помощью «коэффициента корреляции (Пирсона), который вычисляется по формуле (2)

$$r = \frac{\sum_{i=0}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n\sigma_x\sigma_y}, \quad (2)$$

где n – число статистических наблюдений;

x и y – случайные переменные.

Значения коэффициента корреляции всегда расположены в диапазоне от минус 1 до 1 и интерпретируются следующим образом:

1) если коэффициент корреляции близок к 1, то между переменными наблюдается положительная корреляция. Иными словами, отмечается высокая степень связи между переменными. В данном случае, если значения переменной x будут возрастать, то и результирующая переменная также будет увеличиваться;

2) если коэффициент корреляции близок к минус 1, это означает, что между переменными имеет место сильная отрицательная корреляция. Иными словами, поведение результирующей переменной будет противоположным поведению исходной. Если значение x будет возрастать, то значение y будет уменьшаться, и наоборот;

3) промежуточные значения, близкие к 0, будут указывать на слабую корреляцию между переменными и, соответственно, низкую взаимозависимость. Иными словами, поведение переменной x не будет совсем (или почти совсем) влиять на поведение переменной y » (Славянский А. В., Лещинская А. Ф., 2009) (и наоборот).

Для оценки качества жизни онкологических пациентов использовали опросник Oral Health Impact Profile (OHIP-14). Анкетирование проводилось у пациентов I группы каждые 7 дней при СОД 0 Гр (до начала ЛТ), 14 Гр, 28 Гр, 38 Гр, 48 Гр и более.

На основании анализа результатов, полученных при определении групп риска возникновения оральных осложнений, основанной на определении возраста, показателей гемомикроциркуляции и стоматологических индексов, мы предлагаем программу профилактики и лечения ОМ (Схема 1) для предотвращения и снижения интенсивности лучевых реакций во рту у пациентов, получающих ЛТ по поводу ЗНО орофарингеальной области.

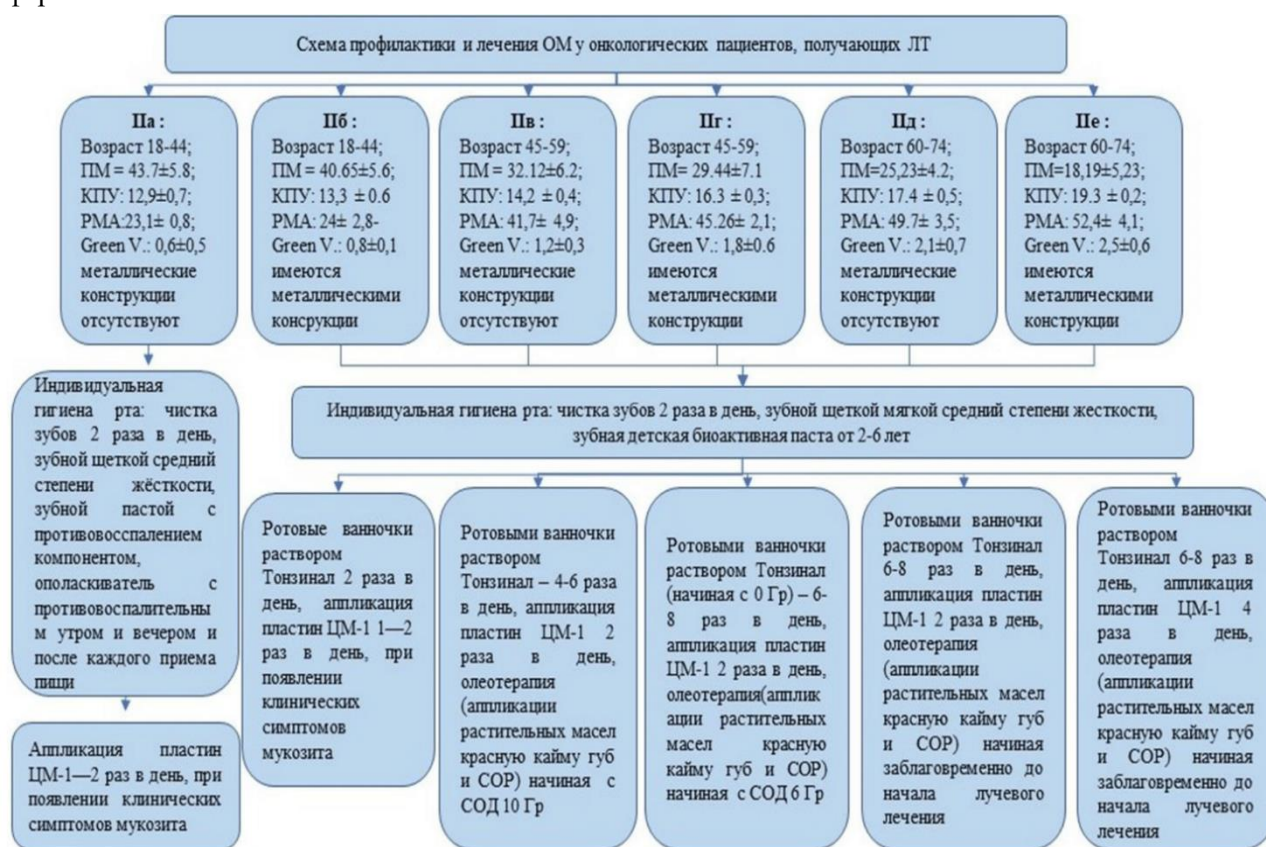


Схема 1 – Программа профилактики и лечения ОМ у пациентов с ЗНО орофарингеальной области

Определение эффективности предложенной программы профилактики и лечения интенсивности ОМ у пациентов с ЗНО орофарингеальной области, получающих ЛТ. Для определения эффективности предложенной программы, каждая подгруппа была разделена еще на две подгруппы, одна подгруппа получала лечение в соответствии с предложенной программой соответственно Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹, а вторая подгруппа получала наиболее распространенное лечение, применяемое в лечебной практике – соответственно Па², Пб², Пв², Пг², Пд², Пе² (Схема 2).

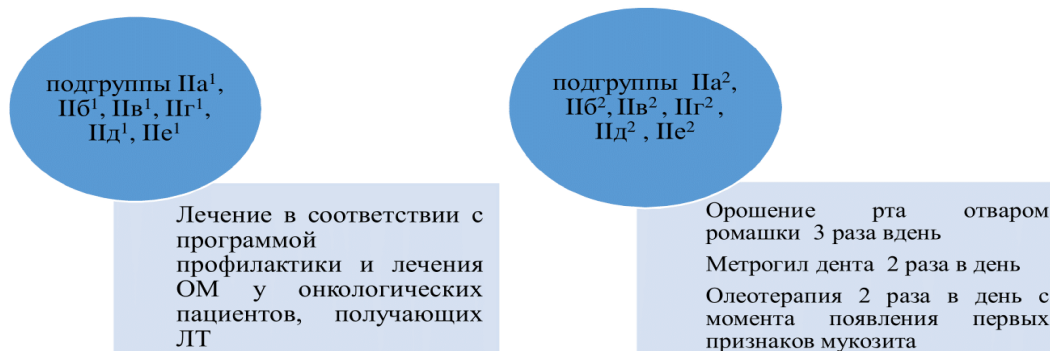


Схема 2. Сравнение эффективности предложенной программы профилактики определялось по интенсивности развития ОМ, длительности течения ОМ и определения субъективной оценки самочувствия самими пациентами

Статистическая обработка данных осуществлялась непосредственно по общей матрице данных Microsoft Word Document Word 97–2003 (Microsoft, USA), EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) и пакета статистических программ SPSS IBM 20,0.

Результаты собственных исследований

Данные Таблиц 1–3 демонстрируют следующие результаты:

- средний уровень интенсивности кариеса у онкологических пациентов имеет крайне высокие значение: от 13,99 до 16,23; таким образом, 69% онкологических пациентов имеют кариес зубов;
- средний уровень распространённости и интенсивности болезней пародонта в соответствии с индексом CPITN у онкологических пациентов соответствует показателю нуждаемости всех пациентов в проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта;
- средний уровень воспалительных заболеваний в тканях пародонта у онкологических пациентов соответствует средней степени тяжести (41,7%), что выше, чем в III (контрольной) группе, где она соответствует легкой степени тяжести (23,10%; $p < 0,05$);
- средний уровень индивидуальной гигиены рта у онкологических пациентов по индексу Green V. соответствует неудовлетворительным показателям: от 2,48 до 2,79;

Таблица 1 – Результаты показателей стоматологических индексов у пациентов I группы и III (контрольной) групп при первичном осмотре ($p < 0,05$)

Стоматологические индексы	Группы исследуемых			
	Группа Ia (18–44 гг.)	Группа Ib (45–59 гг.)	Группа Iv (60–74 гг.)	Контрольная группа
КПУ	13,99±0,90	14,37±0,99	16,23±0,96	15,12±0,85
CPITN	2,20±0,61	2,63±0,63	2,54±0,60	2,52±0,73
Green V	2,48±0,85	2,60±0,91	2,79±0,94	2,77±0,12
PMA	42,06±2,3	46,07±0,1	51,92±0,99	42,62±2,3
Наличие металлических конструкций (%)	44,44	53,57	63,63	63,63
Наличие разрушенных зубов (%)	55,55	67,8	72,72	45,45

Таблица 2 – Структура и распространенность основных стоматологических заболеваний у пациентов I группы и III (контрольной) группы

Группы по возрасту	Общее число пациентов	Стоматологические заболевания исследуемых пациентов		
		Кариес	Пародонтит	Гингивит
Ia (18–44 гг.)	9	6	2	2
Ib (45–59 гг.)	28	21	9	4
Iv (60–74 гг.)	11	6	9	0
Всего I группы	48	33	15	13
III группа	11	8	4	4

Таблица 3 – Виды ортопедических конструкции у пациентов I группы и III (контрольной) группы

Виды ортопедических конструкции	Группы			
	Ia (18–44 гг.)	Iб (45–59 гг.)	Iв (60–74 гг.)	III группа
Металлокерамические	44,44%	35,71%	36,36%	36,36%
– состояние конструкции (удовл\неудовл)	50–50	40–60	25–75	75–25
Цельнолитые			18,18%	
– состояние конструкции (удовл\неудовл)			0–100	
Паяные		14,28%		
– состояние конструкции (удовл\неудовл)		25–75		
Бюгельные	22,22%	21,42%	36,36%	
– состояние конструкции (удовл\неудовл)	50–50	40–60	25–75	
Пластиночные частично-съёмные				36,36%
– состояние конструкции (удовл\неудовл)				75–25
Пластиночные полные съёмные			27,27%	
– состояние конструкции (удовл\неудовл)			23–67	

Таким образом, большинство онкологических пациентов (67%) имеют несанированную полость рта и высокие показатели распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний. Среди онкологических пациентов 77% имеют ортопедические конструкции, из них 71% – это металлические конструкции. При этом 63% ортопедических конструкций являются несостоятельными и имеют ряд дефектов: неоднородности и поры, невыраженную анатомическую поверхность и плохое прилегание к протезному ложу. Все это способствует травматизации подлежащих тканей при жевании и разговоре.

Т. е. пациенты стоматологически не подготовлены к ЛТ, что свидетельствует о том, что на догоспитальном этапе с данными пациентами стоматологическая работа не проводится.

Результаты определения значений индекса Green V. у пациентов I группы на фоне проведения ЛТ представлены в Таблице 4. Полученные результаты демонстрируют, что во всех подгруппах показатели индекса Green V. снижаются. Снижение значений индекса Green V. происходит в каждой подгруппе исследуемой группы: в подгруппе Ia на 59%, в подгруппе Ib на 56%, в подгруппе Ib на 64%. Достоверные различия выявлены в подгруппе Ia ($p < 0,05$). Полученные результаты доказывают, что даже на фоне лучевого лечения малоинвазивные стоматологические мероприятия способны положительно отразиться на стоматологическом статусе всех пациентов.

Таблица 4 – Показатели стоматологического индекса Green V. у пациентов I группы на фоне проведения ЛТ ($p < 0,05$)

Группа	Число пациентов	Значение индекса Green – Vermillion				после лечения
		до лечения	10–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	
Ia (18–44 гг.)	9	2,48 \pm 0,85	1,33 \pm 0,08	1,63 \pm 0,09	1,10 \pm 0,08	1,02 \pm 0,09
Iб (45–59 гг.)	28	2,60 \pm 0,91	1,36 \pm 0,08	1,79 \pm 0,08	1,15 \pm 0,07	1,14 \pm 0,09
Iв (60–74 гг.)	11	2,79 \pm 0,94	2,22 \pm 0,17	1,49 \pm 0,18	1,64 \pm 0,15	1,40 \pm 0,20
Всего I группа	48	2,59 \pm 0,89	2,14 \pm 0,20	1,64 \pm 0,12	1,3 \pm 0,10	1,2 \pm 0,18

Результаты определения интенсивности проявления воспалительных заболеваний пародонта у пациентов I группы на фоне проведения ЛТ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты интенсивности проявления воспалительных заболеваний пародонта у пациентов I группы на фоне проведения ЛТ ($p < 0,05$)

Группы	Значение индекса РМА				
	до лечения	10–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	после лечения
Ia (18–44 гг.)	42,06 \pm 2,3	28,13 \pm 1,55	30,75 \pm 1,5	31,75 \pm 1,16	35,25 \pm 1,76
Iб (45–59 гг.)	46,07 \pm 0,1	32,84 \pm 0,99	35,03 \pm 0,93	37,29 \pm 0,91	39,19 \pm 0,95
Iв (60–74 гг.)	51,92 \pm 0,99	37,23 \pm 0,96	39,22 \pm 0,96	40,81 \pm 0,92	43,22 \pm 0,9

Исходные значения индекса РМА во всех трех подгруппах практически не отличались и составляли в процентах:

- 40,06±2,3 в Ia подгруппе (18–44 гг.);
- 46,07±0,1 в Ib подгруппе (45–59 гг.);
- 51,92±0,99 в Iv подгруппе (60–74 гг.).

В ходе исследования с применением стоматологического сопровождения, а также соблюдения всех правил ухода за полостью рта на 2-м этапе лечения (10–20 Гр) было получено значительное улучшение во всех подгруппах. В Ia подгруппе (18–44 гг.) оно составило 28,13±1,55; в Ib подгруппе (45–59 гг.) 32,84±0,99; в Iv подгруппе (60–74 гг.) 37,23±0,23. На 3-м этапе ЛТ, отмечалось ухудшение показателей во всех подгруппах, кроме подгруппы Ia (18–44 гг.). Это можно объяснить тем, что пациенты подгруппы Ia (18–44 гг.) более внимательно и ответственно подошли к процессу ухода за полостью рта.

Результаты определения степени тяжести ОМ по классификацию NCI представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты определения степени тяжести ОМ по классификацию NCI ($p < 0,05$)

Срок ЛТ и СОД	Подгруппа Ia (18–44 гг.)	Подгруппа Ib (45–59 гг.)	Подгруппа Iv (60–74 гг.)
	NCI	NCI	NCI
1 неделя (0–10 Гр)	0	0,1±0,02	0,3±0,02
2 недели (10–20 Гр)	0,2±0,08	0,3±0,08	1,17±0,01
3 недели (20–30 Гр)	0,24±0,02	0,54±0,02	1,52±0,07
4 недели (30–40 Гр)	1,40±0,11	1,51±0,11	1,92±0,02
5 недель (40–50 Гр)	1,75±0,08	1,84±0,08	2,65±0,01
6 недель (50–60 Гр)	1,87±0,17	2,55±0,17	2,95±0,09
7 недель (≥ 60 Гр)	1,22±1,09	3,01±0,12	3,09±0,05
Среднее степени тяжести орального мукозита	0,95±0,22	1,4±0,08	1,94±0,04

Как видно из Таблицы 6, во всех подгруппах на 2-й неделе от начала ЛТ появляются начальные симптомы ОМ, а к 3-4-й неделе данные симптомы усиливаются. В этом случае больные жалуются на жжение, боль во рту и горле, нарушение речи, затрудненный прием пищи.

Диаграмма 1 демонстрирует, что в подгруппах Ia (18–44 гг.) и Ib (45–59 гг.) интенсивность симптомов ОМ выражена меньше, чем в подгруппе Iv. У пациентов в подгруппе Iv (60–74 гг.) ОМ чаще всего развивался после 1-й недели от начала ЛТ (при СОД – 10 Гр и более). А именно:

- на первой неделе лучевого лечения во всех трех подгруппах Ia (18–44 гг.); Ib (45–59 гг.) и Iv (60–74 гг.) показатели тяжести ОМ достоверно не отличаются ($p = 0,42$);

- начиная со второй недели лучевого лечения, интенсивность клинических проявлений в подгруппе Iv (60–74 гг.) по сравнению с подгруппами Ia (18–44 гг.) и Ib (45–59 гг.) достоверно выше ($p < 0,01$), при этом между подгруппами Ia (18–44 гг.) и Ib (45–59 гг.) достоверных различий не выявлено ($p < 0,2$);

- на третьей, четвертой и шестой неделях лучевого лечения показатели интенсивности клинических проявлений ОМ во всех трех подгруппах достоверно отличаются ($p < 0,001$). При этом самые высокие значения достигнуты в подгруппе Iv (60–74 гг.) 3,09±0,05, что на 3% выше, чем в подгруппе Ib (45–59 гг.) 3,01±0,12, что в свою очередь на 60,5% выше, чем в подгруппе Ia (18–44 гг.).

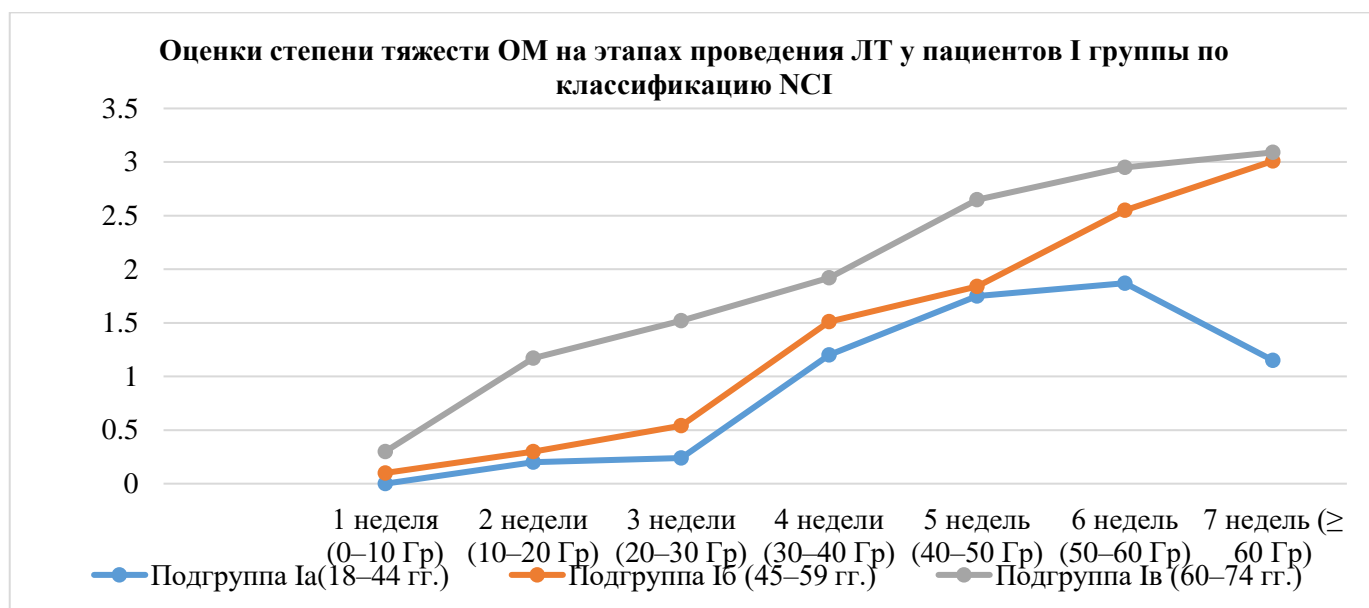


Диаграмма 1 – Результаты динамической оценки степени тяжести ОМ на этапах проведения ЛТ у пациентов I группы по классификацию NCI

Таким образом, интенсивность клинических проявлений ОМ у пациентов с опухолями орофарингеальной области, получающих ЛТ в возрастных группах 45–59 лет и 60–74 года более высокая; степень тяжести ОМ в данных группах составляет 1,4–1,94, что на 32% и 51% выше степени тяжести ОМ в возрастной группе 18–44 года ($p < 0,05$).

Результаты оценки стоматологических рисков возникновения осложнения во рту у пациентов I группы представлены в Таблице 7 и на Диаграмме 2.

Таблица 7 – Результаты оценки стоматологических рисков возникновения осложнений во рту у пациентов I группы

Стоматологические индексы	I группа		
	подгруппа Ia (18–44 гг.)	подгруппа Ib (45–59 гг.)	подгруппа Ib (60–74 гг.)
КПУ	13,99±0,90	14,37±0,99	16,23±0,96
СРITN	2,20±0,61	2,63±0,63	2,54±0,60
Green V	2,48±0,85	2,60±0,91	2,79±0,94
PMA	42,06±2,3	46,07±0,1	51,92±0,99
Наличие металлических коронок (%)	44,44	35,71	66,67
Частота возникновения и тяжесть течения ОМ (%)			
I степень (% от общего случаев)	33,33%	10,7%	9%
II–III степень (% от общего случаев)	22,22%	32,14%	36,36%
IV степень (% от общего случаев)	0%	17,8%	18,18%

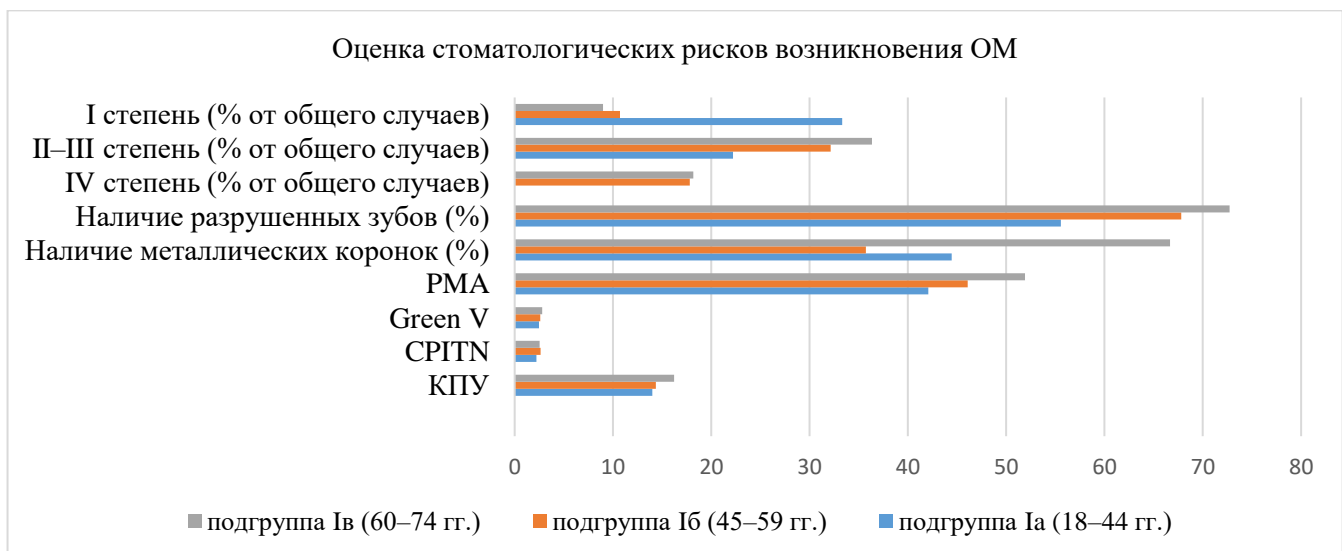


Диаграмма 2 – Результаты оценки стоматологических рисков возникновения осложнений во рту

Таблица 7 и Диаграмма 2 показывают, что проявления ОМ были более выраженными, в среднем на 54,5%, в группах Ib, где значение индексов КПУ составляло «16,23±0,96», PMA «51,92±0,99», Green V. «2,79±0,94», что выше на 14%; 13%; 11% выше чем в подгруппе Ia (18–44 гг.). Кроме того, в состав группы Ib входит много пациентов с наличием металлических конструкций во рту (более 70%), а данный фактор также является высоким фактором риска развития ОМ.

Таким образом, стоматологические факторы (наличие кариозных и разрушенных зубов, наличие металлических конструкций, плохой уровень индивидуальной гигиены), а также возраст пациентов являются факторами риска развития ОМ.

Результаты измерения параметра гемомикроциркуляции ПМ у пациентов I группы на фоне лучевого лечения представлены в Таблице 8 и на Диаграммах 3–5.

Таблица 8 – Результаты измерения параметра гемомикроциркуляции ПМ у пациентов I группы на фоне лучевого лечения

Точки	Группы	До ЛТ	10–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	После лечения
Точка А	Ia (18–44 гг.)	44,70±11,23	32,28±8,01	34,19±10,30	31,08±9,41	34,03±9,09
	Iб (45–59 гг.)	35,78±11,56	23,94±10,20	25,13±12,72	23,66±10,26	26,23±11,16
	Iв (60–74 гг.)	24,55±10,67	13,94±7,44	16,29±8,04	12,95±6,03	15,61±8,27
Точка Б	Ia (18–44 гг.)	19,51±10,77	14,82±9,48	15,72±9,60	13,87±9,96	16,73±10,23
	Iб (45–59 гг.)	20,48±8,71	10,48±7,60	16,14±5,72	11,77±5,29	14,95±6,37
	Iв (60–74 гг.)	12,14±5,78	5,45±3,44	9,08±2,63	6,33±3,63	7,02±4,82
Точка В	Ia (18–44 гг.)	20,07±7,67	14,02±7,35	15,97±7,52	14,16±7,64	17,29±7,71
	Iб (45–59 гг.)	18,32±7,67	9,49±5,71	16,39±5,27	10,74±4,52	13,82±5,64
	Iв (60–74 гг.)	18,11±6,55	10,53±5,23	17,42±5,36	10,18±4,62	13,09±6,19
Точка Г	Ia (18–44 гг.)	16,50±7,25	12,42±6,17	13,88±5,94	11,80±6,08	14,44±6,45
	Iб (45–59 гг.)	14,87±9,18	5,91±5,39	12,39±4,48	8,26±4,95	10,76±5,86
	Iв (60–74 гг.)	11,63±5,28	5,95±4,69	9,52±4,06	7,00±4,67	7,74±5,63
Среднее значение ПМ	Ia (18–44 гг.)	25,2±9,23	18,4±7,75	19,94±8,34	17,72±8,27	20,62±8,37
	Iб (45–59 гг.)	22,36±9,28	12,45±7,2	17,51±7,04	13,6±4,73	16,44±7,25
	Iв (60–74 гг.)	16,6±7,07	8,9±5,2	13,07±5,02	9,11±4,73	10,86±6,22
Среднее значение ПМ у пациентов I группы		21,38±8,52	13,25±6,71	16,84±6,8	13,47±5,91	15,97±7,28

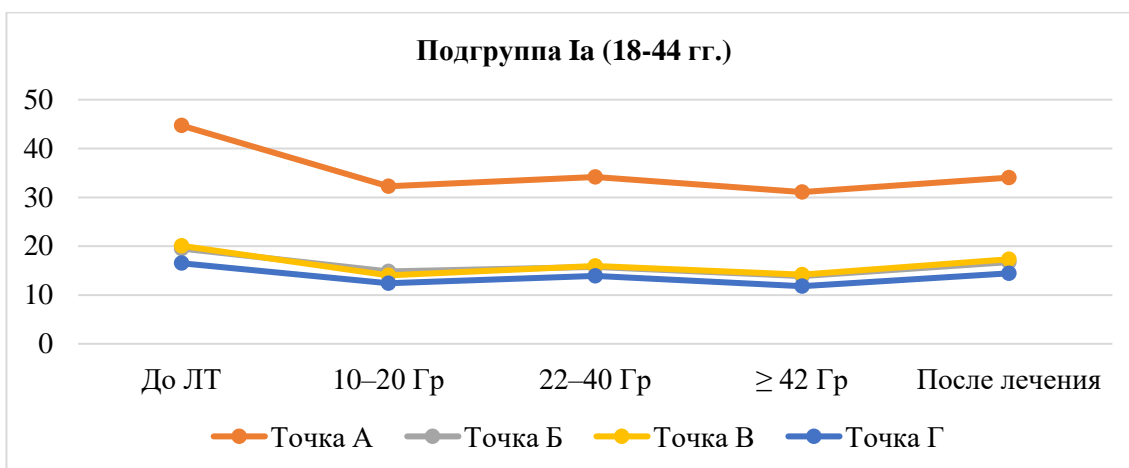


Диаграмма 3 – Изменения показателей гемомикроциркуляции на фоне лучевого лечения – подгруппа Ia (18–44 гг.), $p < 0,05$

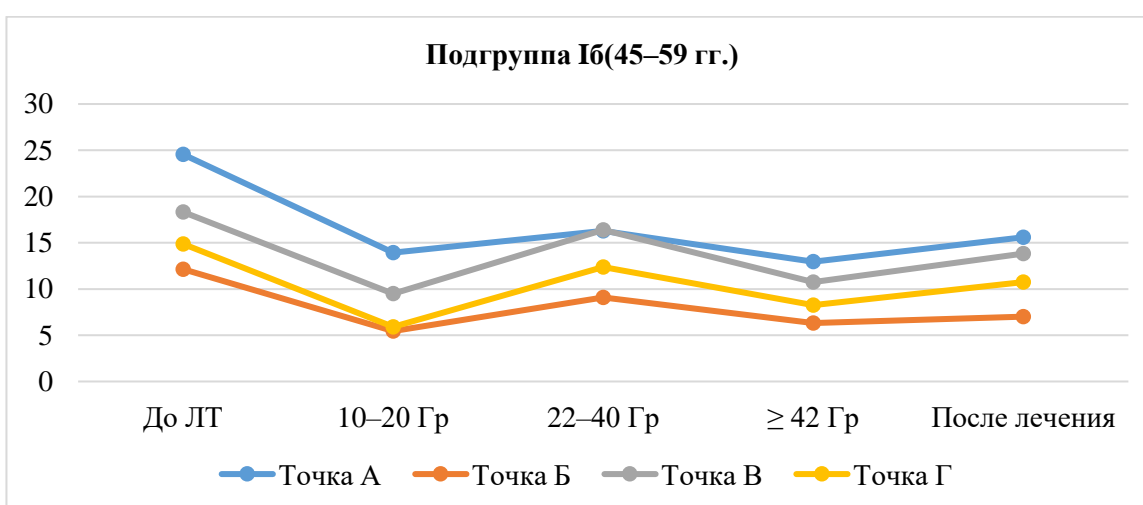


Диаграмма 4 – Изменения показателей гемомикроциркуляции на фоне лучевого лечения – подгруппа Ib (45–59), $p < 0,05$

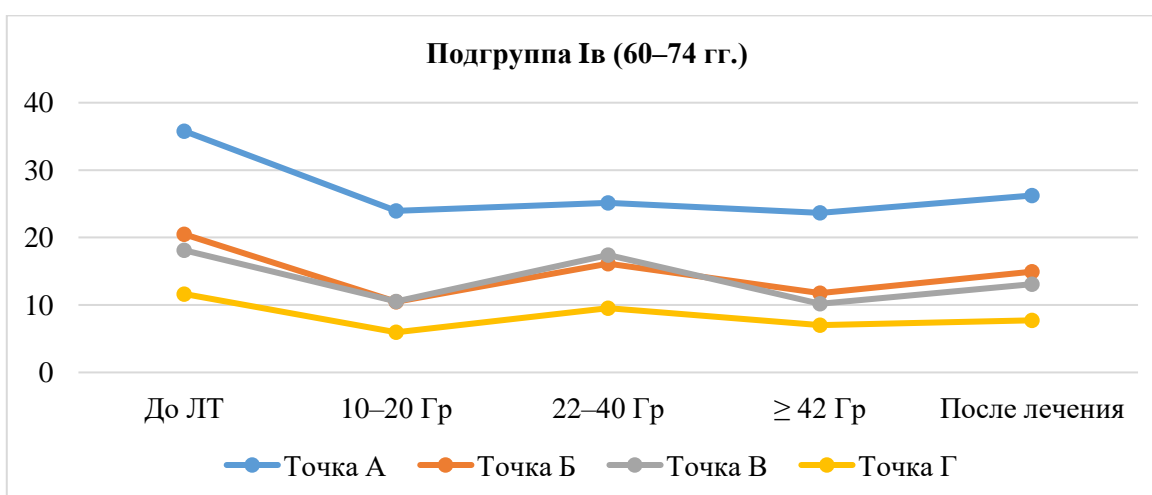


Диаграмма 5 – Изменения показателей гемомикроциркуляции на фоне лучевого лечения – подгруппа Iv (60–74 гг.), $p < 0,05$

Данные Таблицы 8 и Диаграмм 3–5 демонстрируют:

1) в подгруппе Iv (60–74 гг.) изменения состояния гемомикроциркуляции СОР на фоне ЛТ более выражены ($p < 0,05$), несмотря на наличие стоматологического сопровождения пациентов. Это еще раз доказывает наше предположение о необходимости более интенсивного стоматологического сопровождения у

этой группы пациентов 60–74 гг.;

2) среднее значение показателя гемомикроциркуляции ПМ у пациентов I группы до лечения в точке А составляет $35,01 \pm 11,15$; в точке Б: $17,37 \pm 8,42$; в точка В: $18,83 \pm 7,29$ и в точке Г: $14,33 \pm 7,23$;

3) среднее значение показателя гемомикроциркуляции ПМ у пациентов I группы после лечения в точке А составляет $35,01 \pm 11,15$; в точке Б: $17,37 \pm 8,42$; в точке В: $18,83 \pm 7,29$ и в точке Г: $14,33 \pm 7,23$;

4) в подгруппе Ia (18–44 гг.) в точке А (в проекции зубов 11,21) отмечено, что на этапах достижения дозы 22–40 Гр и после лечения состояние гемомикроциркуляции по значению показателя ПМ имеет почти одинаковые значения и составляет $34,19 \pm 10,30$ и $34,03 \pm 9,09$. Снижается показатель гемомикроциркуляции на этапе 42 Гр и составляет $31,08 \pm 9,41$ (30%, $p < 0,05$);

5) в подгруппе Ib (45–59 гг.) в точке А отмечается снижение показателя гемомикроциркуляции на 14% от начального;

6) в подгруппе Ib в точке А (в проекции зубов 11,21) отмечается снижение показателя гемомикроциркуляции ПМ на 36% от начального ($p < 0,05$). В точке В на втором этапе (10–20 Гр) отмечается снижение ПМ на 42% и продолжение снижения на четвертом этапе (42 Гр и более), составляющем 44% по сравнению с первоначальными показателями;

7) в точке Б на четвертом этапе отмечается снижение ПМ на 29% в подгруппе Ia (18–44 гг.), на 43% в подгруппе Ib (45–59), на 48% в подгруппе Ib (60–74 гг.) по сравнению с первоначальными показателями;

8) в точке В у всех подгрупп Ia, Ib, Ib мы отметили наличие зависимости между пиком показателей гемомикроциркуляции рта и началом клинических проявлений ОМ;

9) в подгруппах Ib и Ib показатели гемомикроциркуляции уменьшаются на дозе 22–40 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям ОМ у пациентов данной подгруппы (гиперемия, отечность СО);

10) после лучевого лечения показатели гемомикроциркуляции в точках Б и В выше, чем в точках А и Г, т. е. сравнение показателей до и после лечения в этих точках более информативно.

Результаты измерения параметра гемомикроциркуляции у контрольной группы представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты измерения параметра гемомикроциркуляции у контрольной группы

Период проведения измерений	Значение показателя ПМ гемомикроциркуляции			
	Точка А	Точка Б	Точка В	Точка Г
Во время планового стоматологического осмотра	$58,8 \pm 10,32$	$46,28 \pm 8,71$	$45,54 \pm 5,62$	$39,02 \pm 13,38$
Среднее значение показателя ПМ у контрольной группы	$47,41 \pm 9,5$			

Данные Таблицы 9 демонстрируют показатели гемомикроциркуляции у соматически и стоматологически здоровых пациентов в точка А: $58,8 \pm 10,32$; в точка Б: $46,28 \pm 8,71$; в точка В: $45,54 \pm 5,62$ и в точка Г: $39,02 \pm 13,38$, средний показатели гемомикроциркуляции составляет $47,41 \pm 9,5$; следовательно эти значения мы считаем контрольными, близкими к условной норме.

Результаты сравнения показателей гемомикроциркуляции у пациентов I группы и контрольной группы представлены в Таблице 10 и на Диаграмме 6.

Таблица 10 – Показатели гемомикроциркуляции у пациентов I группы и III (контрольной) группы

Точки измерений	Группа	До лечения	После лечения
Точка А	I группа	$35,01 \pm 11,15$	$25,29 \pm 9,50$
	контрольная группа	$58,8 \pm 10,32$	
Точка Б	I группа	$17,37 \pm 8,42$	$12,9 \pm 7,14$
	контрольная группа	$46,28 \pm 8,71$	
Точка В	I группа	$18,83 \pm 7,29$	$14,73 \pm 6,51$
	контрольная группа	$45,54 \pm 5,62$	
Точка Г	I группа	$14,33 \pm 7,23$	$10,98 \pm 5,98$
	контрольная группа	$39,02 \pm 13,38$	
Среднее значение ПМ	I группа	$21,38 \pm 8,52$	$15,97 \pm 7,28$
	контрольная группа	$47,41 \pm 9,5$	

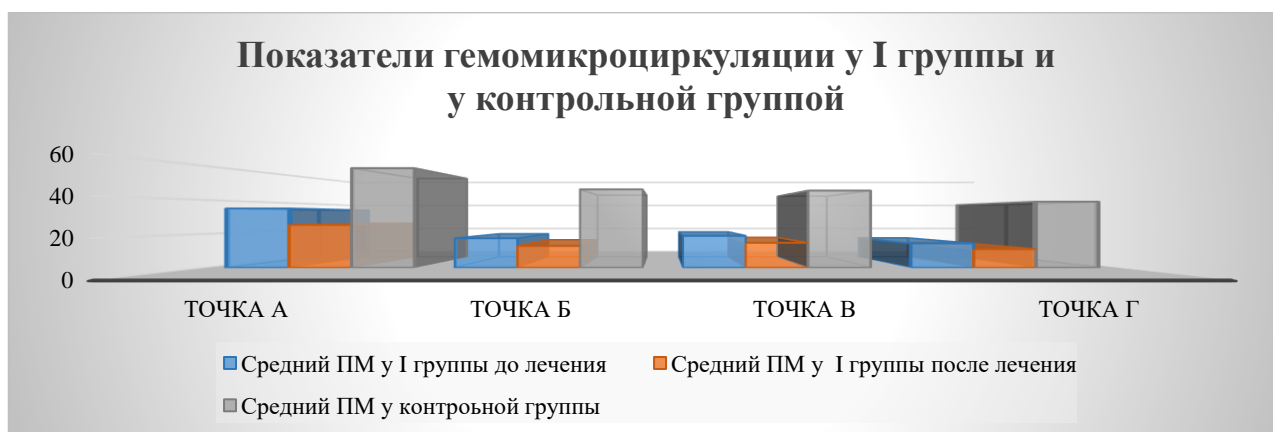


Диаграмма 6. Показатели гемомикроциркуляции у пациентов I группы и III (контрольной) группы

Данные Таблицы 10 и Диаграммы 6 демонстрируют:

1. Значение показателя ПМ у онкологических пациентов значительно ниже значений ПМ у пациентов контрольной группы.

До ЛТ: Точка А: у пациентов I группы на 40% чем у пациентов контрольной группы. Точка Б: у пациентов I группы на 62% чем у пациентов контрольной группы. Точка В: у пациентов I группы на 59% чем у пациентов контрольной группы. Точка Г: у пациентов I группы на 63% чем у пациентов контрольной группы.

2. Среднее значение показателя ПМ у контрольной группы выше на 55% чем у пациентов I группы

После ЛТ: Точка А: у пациентов I группы на 57% чем у пациентов контрольной группы. Точка Б: у пациентов I группы на 72% чем у пациентов контрольной группы. Точка В: у пациентов I группы на 67% чем у пациентов контрольной группы. Точка Г: у пациентов I группы на 72% чем у пациентов контрольной группы.

3. Среднее значение показателя ПМ у контрольной группы выше на 66%, чем у пациентов I группы.

Данные результаты доказывают, что состояние гемомикроциркуляции СОР у пациентов I группы снижается не только в результате проводимого лучевого лечения, а является изначально ниже условно-нормальных показателей контрольной группы. Т. е. само онкологическое заболевание влияет на состояние гемомикроциркуляторного русла, вызывая снижение показателей ПМ.

Для оценки взаимосвязи состояния гемомикроциркуляции СОР и интенсивности ОМ, в каждой подгруппе Ia (18–44 гг.), Ib (44–59 гг.) и Ib (60–74 гг.) мы выполнили расчет корреляционной зависимости между показателями степени тяжести ОМ и данными ЛДФ в четырех точках А, Б, В и Г.

Результаты представлены в Таблицах 10–13.

Таблица 10 – Показатель гемомикроциркуляции в точке А по сравнению со степенью тяжести ОМ по классификации NCI

Точки измерения	Подгруппа	До ЛТ	0–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	После лечения	Коэффициент корреляции R
Точка А	Ia (18–44 гг.)	44,70	32,28	34,19	31,08	34,03	-0,85
	NCI	0	0,89	0,67	1,11	0,22	
	Ib (45–59 гг.)	35,78	23,94	25,13	23,66	26,23	-0,99
	NCI	0	0,29	0,21	0,36	0,07	
	Ib (60–74 гг.)	24,55	13,94	16,29	12,95	15,61	-0,77
	NCI	0	0,73	0,55	0,91	0,18	

Было обнаружено, что показатель степени тяжести ОМ NCI четко коррелирует с показателями потока гемомикроциркуляции через зону исследования в точке А у всех подгрупп: NCI – подгруппа Ia ($r = -0,85$); NCI – подгруппа Ib ($r = -0,99$), NCI подгруппа Ib ($r = -0,77$). Коэффициент корреляции (Пирсона) близок к минус 1, это означает, что между переменными существует сильная отрицательная корреляция. Иными словами, в точке А перфузия крови при исследовании гемомикроциркуляции во всех подгруппах Ia (18–44 гг.), Ib (45–59 гг.) и Ib (60–74 гг.) будет противоположна значению степени тяжести ОМ. Чем больше перфузия крови при исследовании гемомикроциркуляции, тем меньше степень тяжести ОМ.

Результаты соотношения степени тяжести ОМ и показателя гемомикроциркуляции в точке Б представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Показатель гемомикроциркуляции в точке Б по сравнению со степенью тяжести ОМ по классификации NCI

Точки измерения	Подгруппа	До ЛТ	0–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	После лечения	Коэффициент корреляции R
Точка Б	Ia (18–44 гг.)	19,51	14,82	15,72	13,87	16,73	-0,99
	NCI	0	0,89	0,67	1,11	0,22	
	Iб (45–59 гг.)	20,48	10,48	16,14	11,77	14,95	-0,70
	NCI	0	0,29	0,21	0,36	0,07	
	Iв (60–74 гг.)	18,11	5,45	9,08	6,33	7,02	-0,36
	NCI	0	0,73	0,55	0,91	0,18	

Обнаружена сильная отрицательная корреляция между степенью тяжести ОМ и показателем перфузии в точке Б у подгруппы Ia(18–44 гг.): $r = -0,99$, а также умеренная обратная корреляционная связь в подгруппе Iб (45–59 гг.): $r = -0,69$, и Iв (60–74 гг.): $r = -0,36$. Результаты соотношения степени тяжести ОМ и показателя гемомикроциркуляции в точке В представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Показатель гемомикроциркуляции в точке В по сравнению со степенью тяжести ОМ по классификации NCI

Точки измерения	Подгруппа	До ЛТ	0–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	После лечения	Коэффициент корреляции R
Точка В	Ia (18–44 гг.)	20,07	14,02	15,97	14,16	17,29	-0,32
	NCI	0	1,78	1,33	1,44	1,56	
	Iб (45–59 гг.)	18,32	9,49	16,39	10,74	13,82	-0,72
	NCI	0	0,57	0,43	0,46	0,5	
	Iв (60–74 гг.)	18,11	10,53	17,42	10,18	13,09	-0,65
	NCI	0	1,45	1,09	1,18	1,27	

Как видно из Таблицы 12, в точке В выявлена сильная обратная корреляционная связь между степенью тяжести ОМ и показателями гемомикроциркуляции в подгруппе Iб – NCI: $r = -0,72$, Iв – NCI: $r = -0,65$; умеренная обратная корреляционная связь в подгруппе Ia – NCI: $r = -0,32$. Это свидетельствует о том, что в точке В увеличение выраженности ОМ, которые мы выявили у пациентов в подгруппе Ia, выше, чем у остальных, несмотря на то что показатели гемомикроциркуляции во всех подгруппах имеют тенденцию к восстановлению. Частота и степень тяжести ОМ в подгруппе Ia (18–44 гг.) изменялись медленнее.

Это говорит о том, что существуют другие факторы, влияющие на показатели гемомикроциркуляции в слизистой оболочке щеки в проекции зубов 16 и 17 у подгруппы Ia (18–44 гг.)

Результаты соотношения степени тяжести ОМ и показателя гемомикроциркуляции в точке Г представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Показатель гемомикроциркуляции в точке Г по сравнению со степенью тяжести ОМ по классификации NCI

Точки измерения	Групповой возраст	До ЛТ	0–20 Гр	22–40 Гр	≥ 42 Гр	После лечения	Коэффициент корреляции R
Точки Г	Ia (18–44)	16,50	12,42	13,88	11,80	14,44	-0,04
	NCI	0	1,56	1,11	1,44	1,67	
	Iб (45–59)	14,87	5,91	12,39	8,26	10,76	-0,50
	NCI	0	0,5	0,36	0,46	0,54	
	Iв (60–74)	11,63	5,95	9,52	7,00	7,74	-0,73
	NCI	0	1,27	0,91	1,18	1,36	

Как видно из Таблицы 13, коэффициент корреляции у всех подгрупп имеет отрицательные значения, но в подгруппе Ia промежуточные значения, близки к 0: $r = -0,04$, что указывает на слабую корреляцию между степенью тяжести ОМ и показателями гемомикроциркуляции в слизистой оболочки дна полости рта в проекции участка прикрепления уздечки языка соответственно. Однако в подгруппе Iб – NCI: $r = -0,5$, Iв – NCI: $r = -0,73$ выявлено сильная отрицательная корреляция. Это свидетельствует о сильной взаимосвязи показателей гемомикроциркуляции кровеносных сосудов с интенсивностью клинических проявлений ОМ.

Результаты оценки качества жизни онкологических пациентов на основе анализа анкетных (согласно опроснику ОНП-14) данных у пациентов I группы на фоне проводимого ЛТ представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Оценка качества жизни у пациентов I группы на фоне проводимого ЛТ

Подгруппы	СОД (Гр)				
	до лечения	14 Гр	28 Гр	≥ 42 Гр	после лечения
Ia (18–44 гг.)	17,2±3,34	19,10±3,40	21,20±3,54	24,55±3,90	25,54±2,47
Iб (45–59 гг.)	19,07±6,18	33,48±6,02	35,32±4,29	36,64±3,84	38,05±2,61
Iв (60–74 гг.)	17,81±7,28	25,42±3,77	27,9±3,69	29,72 ±2,68	29,22±3,54

Мы оценили интенсивность боли и ее влияние на различные аспекты жизни пациента: общую активность, настроение, способность двигаться, отношения с другими людьми, сон (его характер и продолжительность).

- 1) 0–12 – хороший уровень качества жизни,
- 2) 13–24 – удовлетворительный,
- 3) 25–56 – неудовлетворительный уровень качества жизни.

Как видно из Таблицы 14, до лечения у всех пациентов I группы была удовлетворительная оценка качества жизни. С нарастанием дозы лучевой нагрузки в подгруппе Iв (60–74 гг.) данная оценка изменилась на неудовлетворительную.

Как видно из Диаграммы 7, в результате оценки влияния лучевого лечения с применением стоматологического сопровождения на качество жизни онкологических пациентов установлено, что выраженность симптомов, снижающих качество жизни пациентов в подгруппе Iв на этапе 42 Гр больше, чем у Ia и Iб подгруппы. А качество жизни у пациентов Ia и Iб было удовлетворительно до и после лечения.

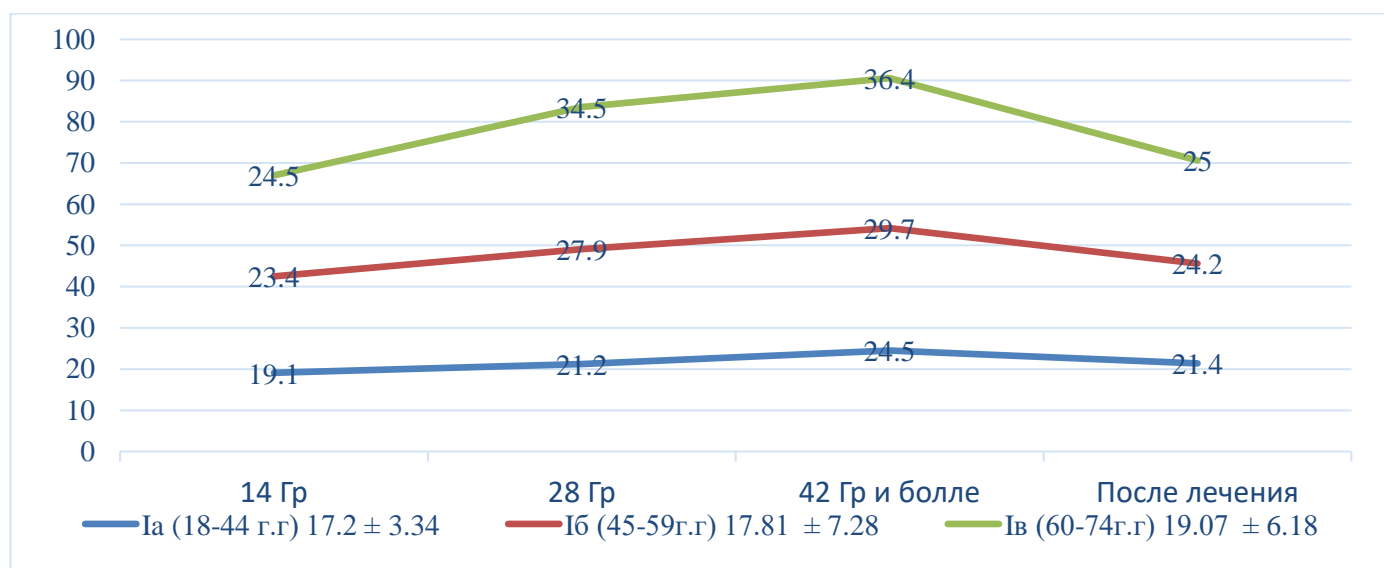


Диаграмма 7 – Оценка интенсивности субъективных жалоб онкологических пациентов I группы на снижение качества жизни, полученная при помощи анкетирования ОНП-14

Результаты анализа показали, что при увеличении боли с 25% (2–4 балла по специальной аналоговой шкале боли) до 100% (10 баллов по той же шкале); физическая составляющая здоровья снизилась в среднем на 25%; психическая составляющая здоровья уменьшилась в среднем на 10%; общее состояние здоровья ухудшилось на 20%.

При увеличении степени боли от 35 до 100% динамика показателей: физическое функционирование – снижение на 26%; субъективные оценки настроения и бодрости – снижение на 20%; эмоциональная способность общаться с другими людьми – снижается на 33%; субъективная оценка их состояния – снижается на 22%.

Эти результаты демонстрируют влияние осложнений, возникающих в процессе ЛТ на качество жизни пациентов. Боль, возникающая при ОМ, является серьезной проблемой для пациентов, часто приводящей к затруднениям в приеме пищи, питье и глотании, влияя на поступление питательных веществ, приводит к ухудшению показателей опросника ОНП-14.

Таким образом, очень важно своевременно обеспечить полноценное стоматологическое сопровождение онкологических пациентов, чтобы уменьшить выраженность оральных осложнений. Для пациентов, готовящихся к проведению ЛТ, важным является поддержание надлежащего статуса питания,

эффективная гигиена полости рта и своевременное выявление поражений зубов.

Результаты сравнительной оценки эффективности предложенной программы со стандартными (наиболее распространенными подходами) представлены в Таблице 15.

В отношении определения максимальной степени тяжести ОМ (Таблица 15), полученные результаты демонстрируют, что в подгруппах пациентов Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹, следующих предложенной схеме, течение ОМ менее интенсивное. Не выявлялось прогрессирование ОМ с II–III до IV степени.

При сравнении групп Па², Пб², Пв², Пг², Пд², Пе² между собой, в отношении максимальной степени тяжести ОМ, полученные результаты демонстрируют отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,228$).

Таблица 15 – Результат оценки эффективности предложенной программы профилактики и лечения ОМ

Подгруппы	Максимальная степень тяжести ОМ	Длительность ОМ	Субъективная оценка качества жизни пациентов на этапе максимально выраженных клинических проявлений ОМ согласно опроснику ОНIP-14
Подгруппа Па ¹	0,3±0,45	0,9±1,45	18±0,22
Подгруппа Па ²	0,5±0,50	1±1,05	22,85±0,72
Подгруппа Пб ¹	0,6±0,66	1,6±1,71	24,52±0,14
Подгруппа Пб ²	0,8±0,78	2±1,76	29±0,44
Подгруппа Пв ¹	1,1±0,56	2,9±1,10	32,14±0,57
Подгруппа Пв ²	1,4±0,84	3,5±1,77	37±0,88
Подгруппа Пг ¹	1,5±1,85	3,2±1,22	44,28±0,64
Подгруппа Пг ²	1,4±0,17	2,9±2,28	48±0,26
Подгруппа Пд ¹	2,4±0,51	4,5±0,7	52,42±0,49
Подгруппа Пд ²	2,3±0,48	4,7±0,94	54,42±0,66
Подгруппа Пе ¹	2,0±0,94	4,7±1,41	59±0,65
Подгруппа Пе ²	2,5±0,7	6±1,33	61,32±0,24

Оценка частоты возникновения и тяжести течения ОМ представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Частота возникновения и тяжесть течения ОМ

Степени тяжести ОМ	Подгруппа Па ¹ , Пб ¹ , Пв ¹ , Пг ¹ , Пд ¹ , Пе ¹	Подгруппа Па ² , Пб ² , Пв ² , Пг ² , Пд ² , Пе ²	Значение p
I степень (% от общего случаев)	53,16%	16,45%	0,009
II–III степень (% от общего случаев)	29,11%	74,68%	0,003
IV степень (% от общего случаев)	17,70%	8,86%	0,004

Как видно из Таблицы 16, большинство пациентов в группах Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹ (53,16%) имели I степень тяжести ОМ. В группах Па², Пб², Пв², Пг², Пд², Пе² распространенность ОМ I степени составила 16,45%, а 74,66% пациентов отметили II–III степень (% от количество выявленных случаев). Т. е. полностью предотвратить развитие ОМ нам не удалось, при этом данный подход позволил снизить интенсивность клинических проявлений.

При оценке длительности ОМ в группах Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹ (Таблица 15), следующие назначенной схеме, показатели ниже (на 31%) чем в группах сравнения Па², Пб², Пв², Пг², Пд², Пе² ($p < 0,001$). Т. е. предложенная схема позволяет снизить длительность течения ОМ на 4,7±3,8 дней.

Также (Таблица 15) наблюдались значимые различия в оценке качества жизни пациентов по шкале Oral Health Impact Profile (ОНIP-14). Качество жизни пациентов подгрупп Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹ в среднем составило 32,85 баллов, что на 13 % ниже, чем в группах Па², Пб², Пв², Пг², Пд², Пе². В отношении затруднения при приеме пищи в группах Па¹, Пб¹, Пв¹, Пг¹, Пд¹, Пе¹ показатели на 14% лучше [p -значение = 0,024], при оценке социального питания на 12% лучше [p -значение = 0,003], при оценке открывания рта на 19% лучше [p -значение = 0,001], при оценке стесненности в общении с людьми – на 23% лучше [p -значение = 0,003] и болезненности – на 11% лучше [p -значение = 0,006]. Не было значительных различий в отношении боли [значение $p = 0,236$], сенсорных проблем [значение $p = 0,606$], проблем с речью [значение $p = 0,159$], социальных контактов [значение $p = 0,193$], приеме пищи [значение $p = 0,061$], сухости во рту [значение $p = 0,050$], проблем с отдыхом [значение $p = 0,918$].

Результаты сравнения показателей гемомикроциркуляции II группы и контрольной группы

представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты оценки показателей гемомикроциркуляции II группы и контрольной группы

Группы	Показатель гемомикроциркуляции	
	до лучевой терапии	после лучевой терапии
Подгруппы Па ¹ , Пб ¹ , Пв ¹ , Пг ¹ , Пд ¹ , Пе ¹	40,53±11,21	33,52±8,51
Подгруппы Па ² , Пб ² , Пв ² , Пг ² , Пд ² , Пе ²	40,77±11,35	25,54±8,67
Контрольная группа	47,41±9,5	

Как видно из Таблицы 17, до лучевой терапии показатели гемомикроциркуляции у подгрупп, следующих назначенной схеме, и подгрупп, неследующих ей, статистически не отличаются. После лучевой терапии показатели гемомикроциркуляции снижаются в обеих подгруппах. Но в подгруппах, следующих назначенной схеме – на 29%, в подгруппах, не следующих назначенной схеме – на 46% ниже показателей контрольной группы соответственно.

Т. е. полученные результаты демонстрируют эффективность предложенной схемы профилактики и лечения ОМ.

Выводы

1. Низкие показатели гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта (ПМ <47,41±9,5), возраст пациентов более 45 лет, высокие показатели интенсивности стоматологических заболеваний и низкий уровень индивидуальной гигиены рта являются факторами риска возникновения, развития и тяжести орального мукозита.

2. Показатели гемомикроциркуляции у пациентов со злокачественными новообразованиями рта до и после проведения лучевого лечения достоверно различные во всех точках измерений. В возрастной группе 60–74 года изменения гемомикроциркуляции более глубокие: в точке А на 44% ниже ($p < 0,05$), в точке Б – на 48% ниже ($p < 0,05$) от первоначальных значений.

3. Между показателями гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и степенью тяжести оральных мукозитов существует отрицательная корреляционная связь ($-0,99 < r < -0,04$). Т. е. чем глубже поражения гемомикроциркуляторного русла, тем выше интенсивность и тяжесть орального мукозита.

4. Разработанная программа профилактики и лечения орального мукозита у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, основанная на показателях гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, возрасте пациентов и наличии стоматологических факторов риска, показала свою эффективность. У пациентов, получающих лечение по данной программе, отмечается менее интенсивное (на 29,11% реже встречаются ОМ II-III степени тяжести) и менее продолжительное (на 4,7±3,8 дней меньше) течение орального мукозита.

Практическая рекомендация

1. Перед началом лучевого лечения онкологическому пациенту необходима консультация врача-стоматолога, имеющего практическую подготовку по вопросам оказания стоматологической помощи онкологическим пациентам с целью оценки стоматологических факторов риска развития орального мукозита.

2. При проведении конформной лучевой терапии на область органов головы и шеи рекомендовано наблюдение врача-стоматолога еженедельно с целью контроля уровня гигиены рта, мотивации к поддержанию ее хорошего уровня и, при появлении признаков орального мукозита, назначения противовоспалительных средств согласно предложенной программе (Схема 1).

3. Метод оценки гемомикроциркуляции рекомендован для определения прогноза развития и клинического течения орального мукозита.

4. При определении показателя гемомикроциркуляции для прогнозирования развития и клинического течения орального мукозита целесообразно проводить измерение гемомикроциркуляции в следующих точках: слизистая оболочка щек, боковые поверхности языка, красная кайма губ, так как эти области наиболее часто поражаются оральным мукозитом.

5. У пациентов 45–59 гг., при показателях гемомикроциркуляции 32,12±6,2, при проведении конформной лучевой терапии для профилактики и снижения интенсивности орального мукозита рекомендовано начинать ротовые ванночки раствором Тонзилал, аппликации пластин ЦМ-1, аппликации растительных масел в зависимости от суммарной дозы и наличия металлических конструкций: при наличии конструкций – с дозы 6 Гр, при отсутствии – с 10 Гр.

6. У пациентов 60–74 гг., при показателях гемомикроциркуляции 25,23±4,2, при проведении

конформной лучевой терапии для профилактики и снижения интенсивности орального мукозита рекомендовано начинать ротовые ванночки раствором Тонзилал, аппликации пластин ЦМ-1, аппликации растворов масел заблаговременно до начала лечения независимо от наличия металлических конструкций во рту.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Radiological and Morphometric Features of Canalis Sinuosus in Russian Population: Cone-Beam Computed Tomography Study / Avanesov Anatoly, Yuri Sedov, Evgeniya Gvozdikova, Oleg Mordanov, Liudmila Kruchinina, Karen Avanesov, Anna Vinogradova, Sergei Golub, Dalila Khaydar, **Nguyen Giau Hoang**, Hadi M. Darawsheh / International Journal of Dentistry Volume 2019 - Article ID 2453469 <https://doi.org/10.1155/2019/2453469> .

2. Hemomicrocirculation of the oral mucosa as an efficiency indicator of local treatment and preventing complications from radiation and chemotherapy for head and neck malignancies / Anatoly Avanesov, Evgenia Gvozdikova, **Nguyen Giau Hoang**, Hadi Darawsheh, Elena Kandakova, Yuri Alimov, Anastasia Ignatova, Zarema Abusinova, Anna Muravyeva / Journal "Archiv EuroMedica" Vol. 10, N1, 2020 http://www.ewg-board.eu/archiv-euromedica/euromedica_01_2020/archiv_euromedica_01_2020_maket_31_03_2020_ARTICLE.

3. Microcirculatory alterations in patients with oropharyngeal cancer after radiation therapy: A possible correlation with mucositis? / **Hoang Giau Nguyen**, Anatoly Avanesov, Evgenia Gvozdikova, Elena Kandakova, Liudmila Kruchinina, Yuri Alimov, Dalila Ali Khaydar, Sergey Golub / Journal "Archiv EuroMedica" Vol. 10, N4, 2020 http://journal-archiveuromedica.eu/archiv-euromedica_04_2020/archiv_euromedica_04_2020_maket_17_12_2020_READY_31.pdf.

4. Обоснование необходимости междисциплинарного подхода к профилактике и лечению орального мукозита у пациентов с опухолями головы и шеи / Аванесов А.М., Кандакова Е.Ю., Ивашин А.В., Дарауше Х.М., **Нгуен З.Х.**, Гвоздикова Е.Н., Абусинова З.И / Журнал «Вестник РНЦРР» №3.2020 http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/avanesov_t3.pdf.

5. Оценка качества жизни онкологических пациентов, как показатель интенсивности клинических проявлений и индикатор эффективности лечения оральных мукозитов / Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., **Нгуен З.Х.**, Голуб С.В, Кандакова Е.Ю, Хайдар Д.А / журнал «Вестник РНЦРР» №4.2020 / http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/avanesov_t4.pdf.

6. Оценка уровня индивидуальной гигиены рта до и после проведенного лучевого лечения на фоне местного лечения мукозитов / Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., **Нгуен З.Х.**, Голуб С.В, Кандакова Е.Ю, Хайдар Д.А / журнал «Вестник РНЦРР» №4.2020 / http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/avanesov_1_t4.pdf.

7. Низкоинтенсивная лазерная терапия как метод профилактики и лечения мукозитов у онкологических пациентов на фоне химиолучевого лечения/ Аванесов А.М, **Нгуен З.Х.**, Гвоздикова Е.Н // Актуальные вопросы стоматологии - Сборник тезисов межвузовской конференции 27 ноября 2019 Российский университет дружбы народов г. Москва 109-112 стр.

8. Low level laser therapy as a method of preventin and treatment of mucositis in cancer patients with the background of chemoradition treatment / Avanesov A.M, **Nguyen G.H.**, Gvozdikova E.H// Science4health 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции. Тезис конференции Москва, РУДН, 67 стр

9. Оральный мукозит у онкологических больных как причина нутритивной недостаточности// Аванесов А.М., **Нгуен З.Х.**, Гвоздикова Е.Н // II сборник научно-практического международного конгресса на тему «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Сборник статей. Ташкент, Ташкентский государственный стоматологический институт, 74-76 стр.

10. Оценка микроциркуляции слизистой оболочки полости рта как фактор оценки эффективности местного лечения мукозита / Аванесов А.М, **Нгуен З.Х.**, Гвоздикова Е.Н // Материалы XIX международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и IV Форума молодежных научных обществ УО "Витебский государственный медицинский университет" С. 848-851

Перечень сокращений и условных обозначений

Гр	– единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ)
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия
ОМ	– оральная мукозит
РОД	– разовая очаговая доза ионизирующего излучения
СОД	– суммарная очаговая доза ионизирующего излучения

РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации Нгуен З.Х. «Гемомикроциркуляция слизистой оболочки рта как показатель прогноза развития и клинического течения орального мукозита у пациентов с опухолями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию»

В данном исследовании были определены показатели прогноза развития и клинического течения орального мукозита у пациентов с злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию, на основе данных гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта. В ходе данного клинического исследования доказано, что низкие показатели гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта ($ПМ < 47,41 \pm 9,5$), возраст пациентов более 45 лет, высокие показатели интенсивности стоматологических заболеваний и низкий уровень индивидуальной гигиены рта являются факторами риска возникновения, развития и тяжести орального мукозита. Показатели гемомикроциркуляции у пациентов со злокачественными новообразованиями рта до и после проведения лучевого лечения достоверно различны во всех точках измерений. В возрастной группе 60–74 года изменения гемомикроциркуляции более глубокие: в точке А на 44% ниже ($p < 0,05$), в точке Б – на 48% ниже ($p < 0,05$) от первоначальных значений. Между показателями гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и степенью тяжести оральных мукозитов существует отрицательная корреляционная связь ($-0,99 < r < -0,04$). Т. е. чем глубже поражения гемомикроциркуляторного русла, тем выше интенсивность и тяжесть орального мукозита. Разработанная программа профилактики и лечения орального мукозита у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, основанная на показателях гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта, возрасте пациентов и наличии стоматологических факторов риска, показала свою эффективность. У пациентов, получающих лечение по данной программе, отмечается менее интенсивное (на 29,11% реже встречаются ОМ II–III степени тяжести) и менее продолжительное (на $4,7 \pm 3,8$ дней меньше) течение орального мукозита. В результате проведенной работы разработаны практические рекомендации для профилактики и лечения орального мукозита у онкологических пациентов, получающих лучевую терапию.

ABSTRACT

of the PhD thesis by Nguyen G.H. «Hemomicrocirculation of the oral mucosa as an indicator of the prognosis of the development and clinical course of oral mucositis in patients with tumors of the oropharyngeal region receiving radiation therapy»

In this study, we determined the indicators of the prognosis of the development and clinical course of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region receiving radiation therapy, based on the data of hemomicrocirculation of the oral mucosa. And in the course of this clinical study, it was proved that low indicators of hemomicrocirculation of the oral mucosa ($PM < 47.41 \pm 9.5$), the age of patients over 45 years, high indicators of the intensity of dental diseases and a low level of individual oral hygiene are the risk factors for the occurrence, development and the severity of oral mucositis. Hemomicrocirculation indices in patients with oral malignant neoplasms before and after radiation treatment are significantly different at all measurement points. In the age group 60–74 years, the changes in hemomicrocirculation are deeper: at point A it is 44% lower ($p < 0.05$), at point B - 48% lower ($p < 0.05$) from the initial values. There is a negative correlation between the parameters of hemomicrocirculation of the oral mucosa and the severity of oral mucositis ($-0.99 < r < -0.04$). That is, the deeper the lesions of the hemomicrocirculatory bed, the higher the intensity and severity of oral mucositis. The developed program for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region, based on indicators of hemomicrocirculation of the oral mucosa, the age of patients and the presence of dental risk factors, has shown its effectiveness. In patients receiving treatment under this program, a less intense course of oral mucositis is noted (29.11% less frequent OM of II–III severity) and a shorter (4.7 ± 3.8 days less) course of oral mucositis. As a result of this work, practical recommendations have been developed for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients receiving radiation therapy.